

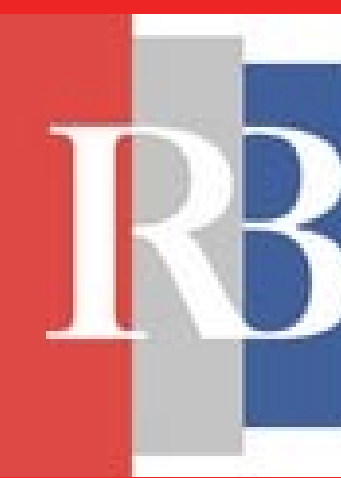
ČOVJEK

(od stanice do organizma)

MOLEKULARNA PODLOGA NEUROPSIHIJATRIJSKIH POREMEĆAJA

M. Mustapić, G. Nedić, M. Nikolac

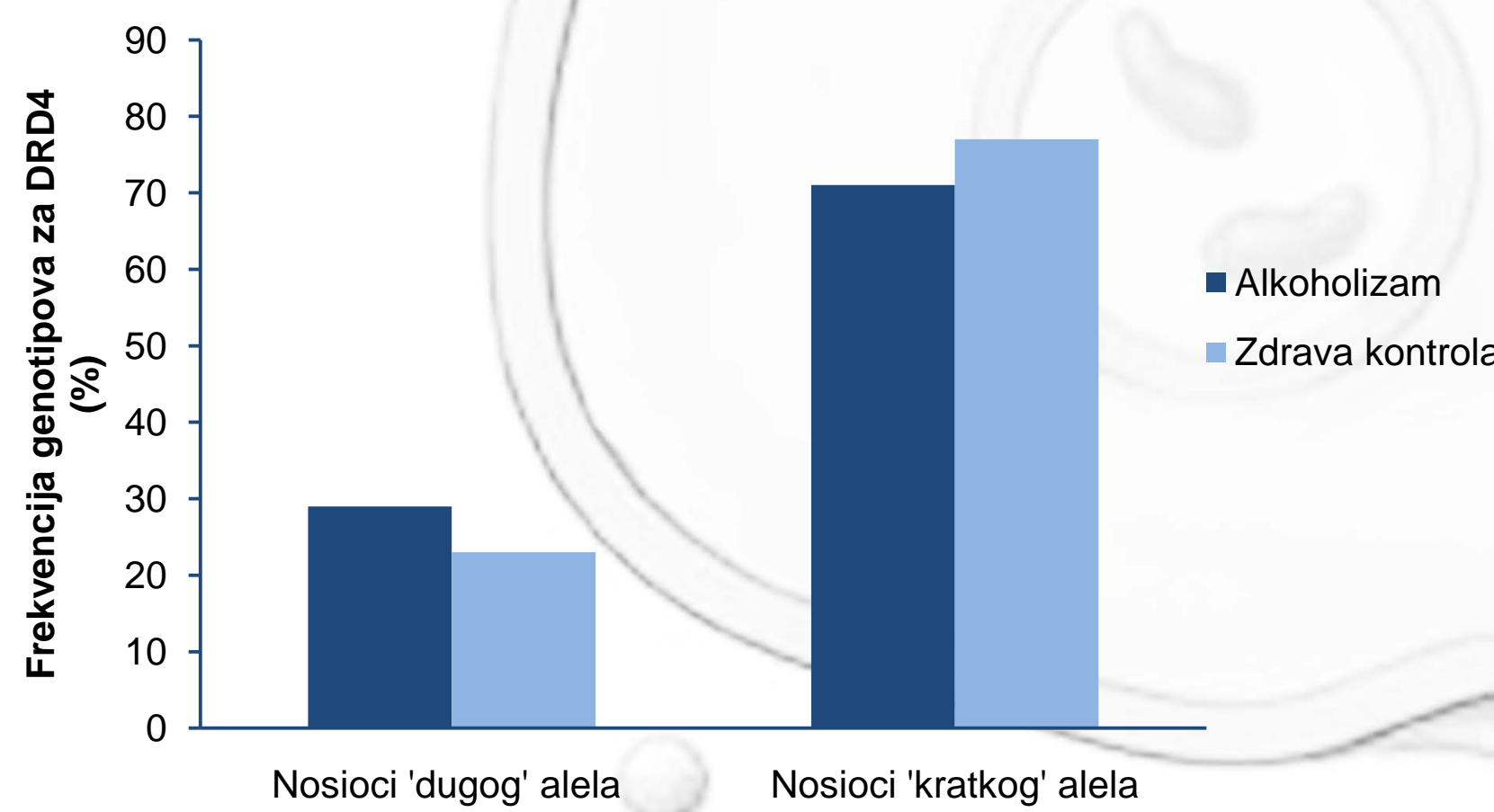
Zavod za molekularnu medicinu, Laboratorij za molekularnu neuropsihijatriju



Kateholaminski sustav u neuropsihijatrijskim poremećajima

Sklonost pojedinca razvoju psihijatrijskih ili neurodegenerativnih poremećaja ovisi o genetičkim i okolišnim čimbenicima. Stresom izazvani poremećaji, alkoholizam, agresivno/suicidalno ponašanje, poremećaji hranjenja, hiperaktivnost i poremećaji pažnje su složeni psihijatrijski poremećaji koji izazivaju patnju bolesnika i opterećuju troškovima cijelo društvo. Neurodegenerativne bolesti predstavljaju šaroliku skupinu bolesti kojima je osnovna karakteristika propadanje određenih dijelova mozga i smanjenje kvalitete života. Alzheimerova bolest je najčešći tip ireverzibilne, napredujuće degenerativne bolesti mozga. Kateholaminski neurotransmitterski sustav je predmet mnogih istraživanja koja rasvjetljuju ulogu neurotransmitterskih sustava u spomenutim poremećajima. Dopamin i noradrenalin, kao predstavnici kateholamina, imaju mnoge važne uloge u mozgu vezane za ponašanje, kontrolu voljnih pokreta, motivaciju, osjećaj nagrade, spavanje, raspoloženje, pažnju, pamćenje i učenje. Polimorfizmi gena vezanih uz kateholaminski sustav rezultiraju promjenama u genskim produktima ili u razini ekspresije ovih gena. Istraživanja i razvoj novih tehnologija omogućili su bolje razumijevanje uloge dopaminergičkog sustava u zdravlju i bolesti te su otkrili i mnoge genetičke varijante koje predstavljaju rizične čimbenike ili imaju protektivnu ulogu u razvoju neuropsihijatrijskih poremećaja. Produkti tih gena mogu biti i potencijalni biološki pokazatelji patoloških stanja i koristiti se u ranom otkrivanju bolesti.

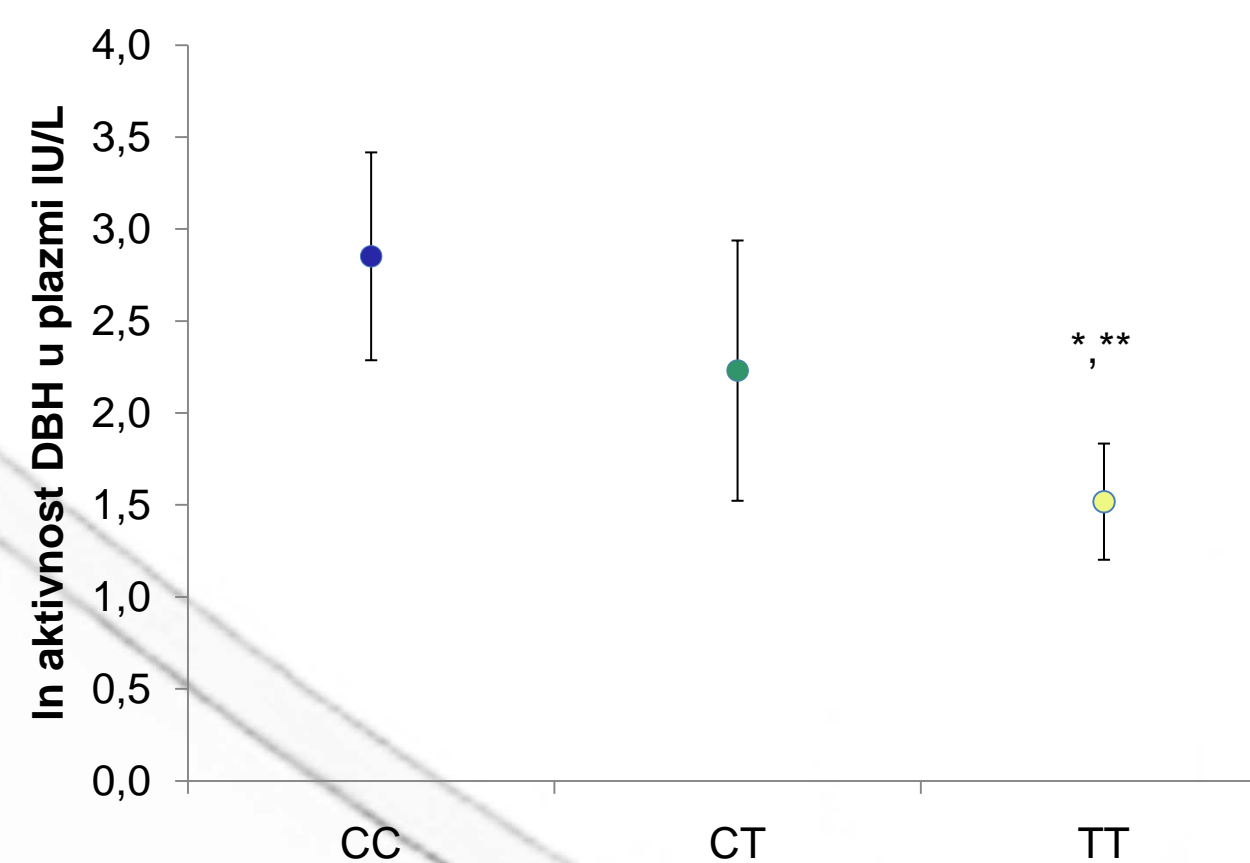
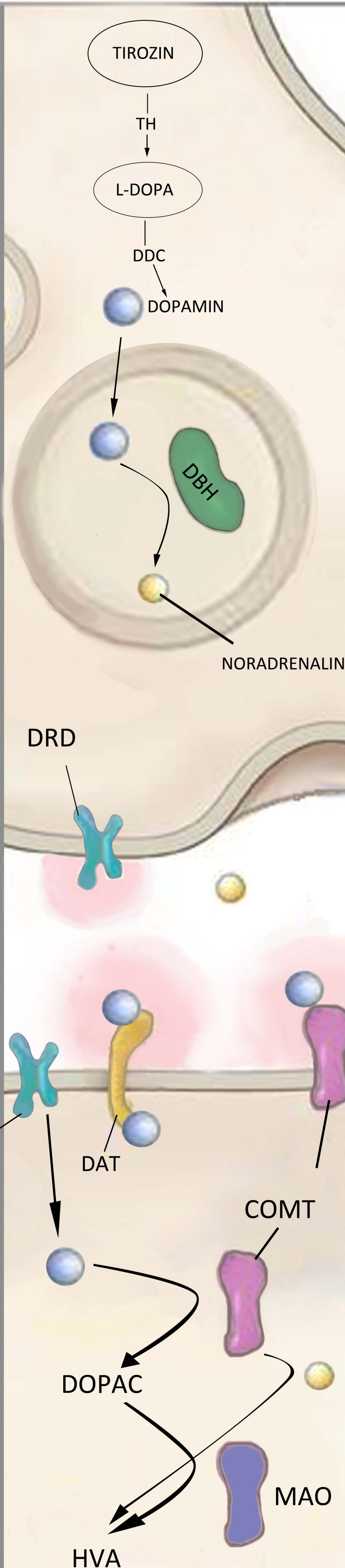
Alzheimerova bolest (AB) je kompleksna neurodegenerativna bolest u čijoj etiologiji ulogu imaju razni genetički i okolišni čimbenici. Glavne značajke bolesti su nakupljanje senilnih plakova i neurofibrilarnih snopića uslijed čega dolazi do propadanja neurona. U ranoj fazi bolesti najviše propadaju neuroni kolinergičkog sustava, no zamjetno je i propadanje neurona noradrenergičkog sustava. Noradrenalin (NA) u mozgu osim neurotransmitterske pokazuje i neuroprotektivnu ulogu, a glavni enzim za njegovu sintezu je dopamin beta-hidroksilaza (DBH). U etiologiji bolesti sve veća uloga pripisuje se upalnim procesima i medijatorima upale, a budući da NA svoju neuroprotektivnu ulogu ostvaruje inhibicijom ekspresije medijatora upale, istražena je aktivnost enzima DBH u AB. Gen za DBH i geni za upalne citokine povezuju se s nastankom AB. U oboljelih od AB snižena je aktivnost enzima DBH, povećana učestalost alela e4 gena za ApoE te gena za IL-10 koji se smatraju potencijanim rizičnim čimbenicima u nastanku bolesti. Kateholaminski sustav pokazuje plastičnost, te mogući kompenzacijski učinak u različitim fazama bolesti. Povećana aktivnost u kasnijoj fazi bolesti pokušava kompenzirati nedostatak NA nastao propadanjem noradrenergičkih neurona.



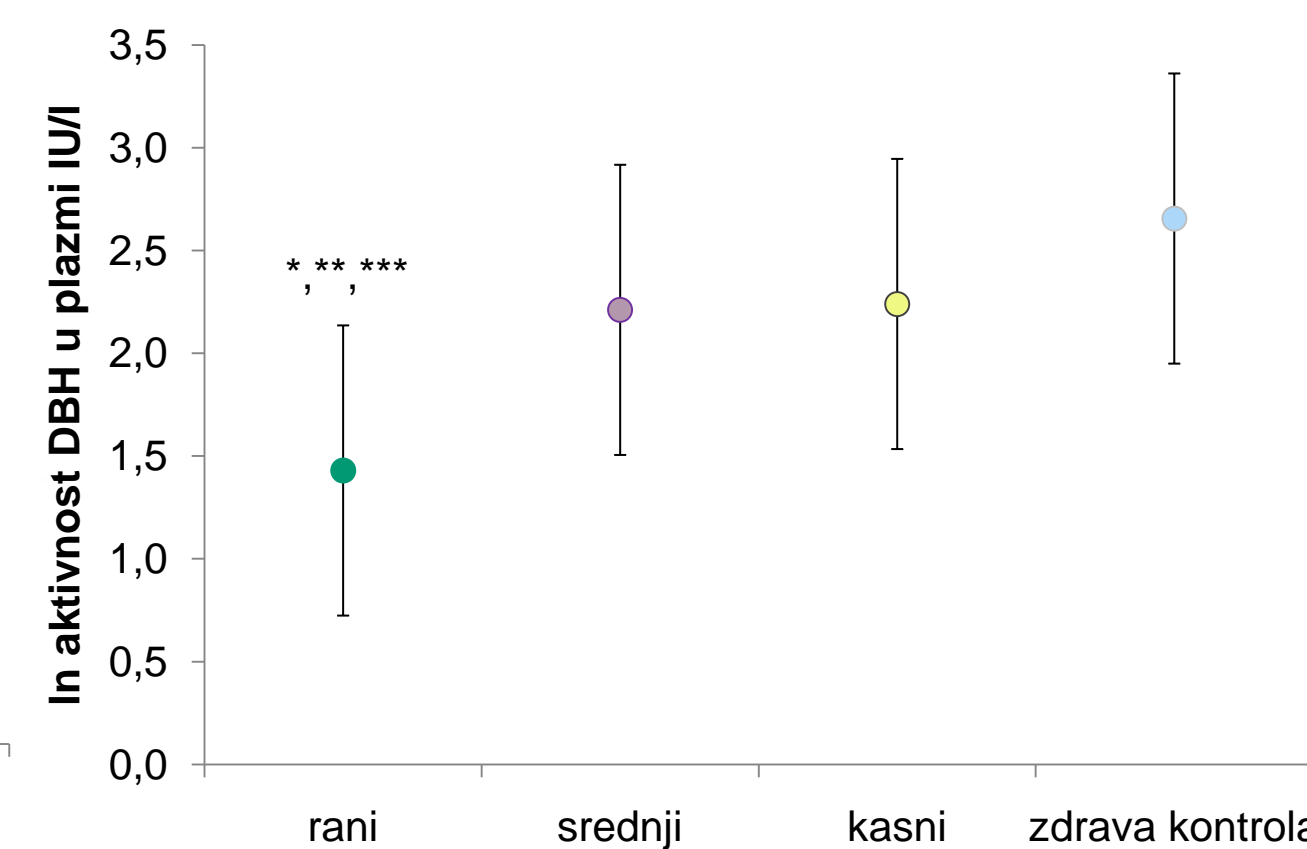
Slika 3. Udio genotipova za DRD4 u skupini ispitanika s alkoholizmom i skupini zdravih ispitanika

Iz priloženog grafičkog prikaza rezultata studije (slika 3.) vidljivo je da je udio osoba koji nose 'dugi' alel veći u skupini ispitanika oboljelih od alkoholizma nego u kontrolnoj skupini sa zdravim ispitanicima, što dokazuju i statistički testovi provedeni na dobivenim rezultatima. Dobiveni rezultati upućuju na zaključak da je gen DRD4 dobar gen kandidat za poremećaj ovisnosti o alkoholu. Također, nameće se zaključak da je ovaj polimorfizam gena DRD4 povezan s razvojem alkoholizma, a također se ističe važnost uloge dopaminergičkog sustava u razvoju ovisnog ponašanja.

Poremećaj pažnje s hiperativnošću ili ADHD je složen i izrazito nasljedan (76%) razvojni poremećaj ponašanja koji se javlja kod 3-7% djece školskog uzrasta. Simptomi se 4 puta češće javljaju kod dječaka i javljaju se najčešće prije 7. godine života. Djeci kojoj je dijagnosticiran ADHD na temelju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje, prisutni su simptomi karakteristični za određeni tip ADHD-a; mješoviti tip, ADHD s dominantnim poremećajem pažnje ili ADHD kod kojeg su dominantni hiperaktivnost i impulzivnost. Dosadašnja istraživanja genetičke podloge ADHD-a većinom su se koncentrirala na neurotransmitterske sustave, posebice kateholaminski sustav. Katehol-O-metiltransferaza (COMT) je enzim koji inaktivira dopamin, noradrenalin i adrenalin. Aktivnost COMT enzima regulirana je funkcionalnim polimorfizmom Val158/108Met (rs4680), kojeg karakterizira zamjena aminokiseline valin (Val) s aminokiselinom metionin (Met). Val varijanta ovog enzima pokazuje četiri puta veću aktivnost od Met varijante. Slabija aktivnost ovog enzima znači više dopamina u sinapsi, posebno u kori mozga. Ovaj polimorfizam smatra se jednim od rizičnih čimbenika za razvoj ADHD-a.



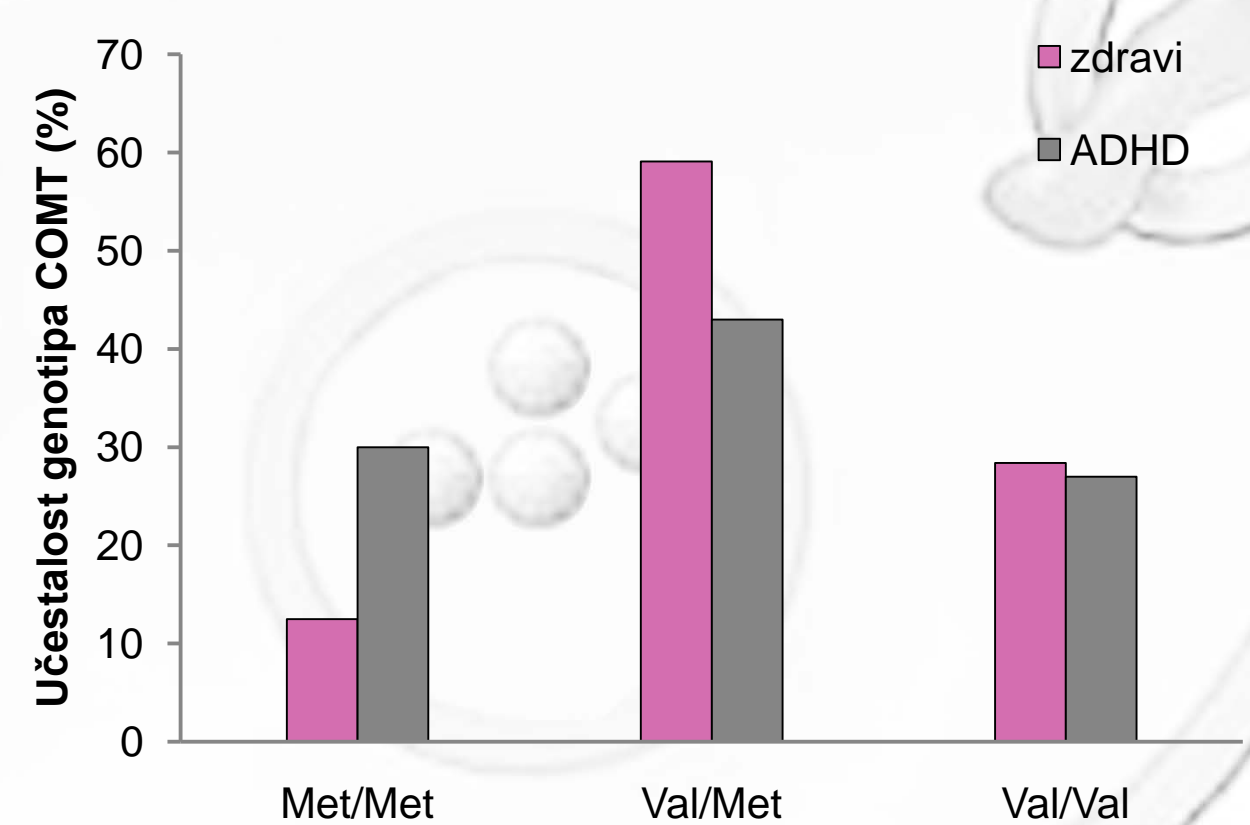
Slika 1. Prirodni logaritam aktivnosti DBH s obzirom na genotip polimorfizma -1021C/T



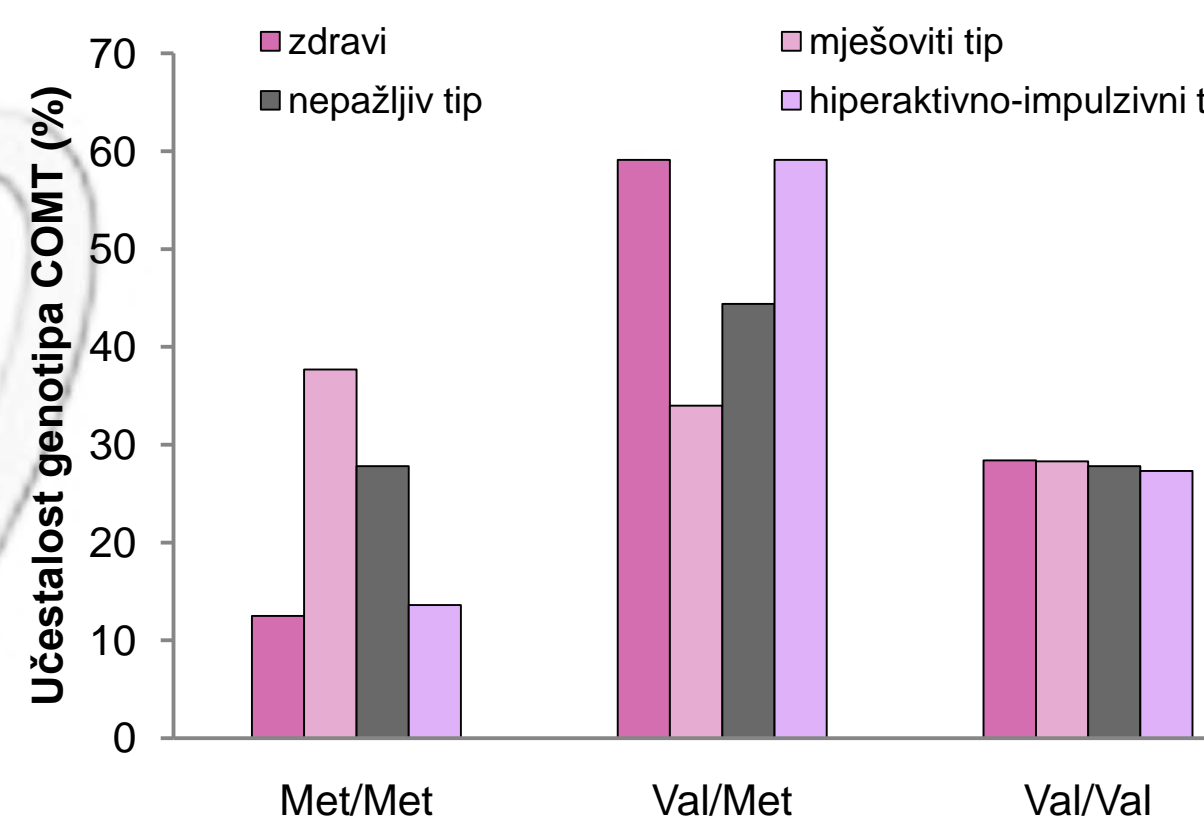
Slika 2. Prirodni logaritam aktivnosti DBH u plazmi oboljelih od AB ovisno o fazi bolesti određenoj prema broju bodova MMSE.

Naše istraživanje potvrdilo je utjecaj polimorfizma – 1021CT (rs1611115) u genu za DBH na aktivnost DBH. Pokazalo je da je aktivnost enzima DBH snižena u oboljelih od AB te da se mijenja u različitim fazama bolesti. Progresijom bolesti dolazi do mogućeg kompenzacijskog učinka. Pokazani rezultati ukazuju na plastičnost našeg živčanog sustava i njegovu sposobnost prilagodbe.

Sindrom ovisnosti o alkoholu opisuje se kao skup fizioloških, bihevioralnih i kongnitivnih fenomena u kojima konzumiranje alkohola za pojedinca predstavlja prioritet u odnosu na ostala ponašanja koja bi mu značila veće dobro. Ova vrsta ovisnosti povezana je sa širokim rasponom štetnih posljedica u fizičkom, mentalnom i socijalnom smislu, a predstavlja i ogroman socio-ekonomski problem. Obiteljske i studije na blizancima nameću zaključak da u podlozi alkoholizma genetika ima udio od 40 do 60%. Razlikujemo 5 podtipova dopaminskog receptora (D1 do D5). Dopaminski receptor tipa 4 (DRD4) je kodiran genom DRD4 smještenim na dužem kraku jedanaestog kromosoma pri njegovom kraju. Takav smještaj mogao bi biti uzrokom postojanja velikog broja polimorfizama u svim dijelovima gena. U trećem egzonu gena nalazi se polimorfizam varijabilnog broja ponavljanja koji određuje duljinu zrelog dopaminskog receptora i utječe na njegovu interakciju s drugim proteinima u signalnom putu. Na taj način uspješnost prijenosa signala, a i sama funkcija dopaminergičkog sustava, ovisi o ovom polimorfizmu. Varijante gena sa 6 i više ponavljanja ('dugi' aleli) smatraju se rizičnim čimbenicima za razvoj različitih psihijatrijskih poremećaja.



Slika 4. Učestalost genotipa COMT kod zdrave djece i djece s ADHD-om



Slika 5. Učestalost genotipa COMT kod zdrave djece i djece s različitim tipovima ADHD-a

Naše istraživanje je potvrdilo postojanje povezanosti između varijanti gena za COMT i ADHD-a kod muške djece, što proizlazi iz češće učestalosti pojave Met/Met homozigota kod djece s ADHD-om u usporedbi sa zdravom djecom. Ovi rezultati vode ka zaključku da nosioci varijante COMT-a, koja ima veću aktivnost, imaju manji rizik od razvoja ADHD-a u djetinjstvu. Ovo istraživanje također ističe značajnu povezanost polimorfizma Val158/108Met COMT-a s mješovitim tipom ADHD-a.